

Am



Explored by Document Identifier started at: Wed Sep 29, 2004 at 8:22 AM

Explored by Document Identifier in CAPLUS and MEDLINE.

CAPLUS Answers  
1 for JP 2004-244320  
MEDLINE Answers  
1 for JP 2004-244320

#### Copyrights:

CAPLUS: Copyright 2004 ACS (The UK patent material in this product/service is UK Crown copyright and is made available with permission. (C) Crown Copyright. The French (FR) patent material in this product/service is made available from Institut National de la Propriete Industrielle (INPI).)

MEDLINE: Produced by the U.S. National Library of Medicine

REGISTRY: Copyright 2004 ACS (Some records contain information from GenBank(R). See also: Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Rapp B.A., Wheeler D.L. Genbank. Nucl. Acids Res. 28(1):15-18 (2000). Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file provided by InfoChem.)

CASREACT: Copyright 2004 ACS (In addition to reactions indexed by CAS, CASREACT contains reactions derived from the following sources: ZIC/VINITI database (1974-1991) provided by InfoChem, INPI data prior to 1986; and Biotransformations database compiled under the direction of Professor Dr. Klaus Kieslich.)

CHEMLIST, CHEMCATS: Copyright 2004 ACS

#### Bibliographic Information

**Antiviral agents containing nitrogen-containing heteroaromatic compounds.** Fuji, Masahiro; Matsushita, Shihaku; Mikamiyama, Hidenori. (Shionogi and Co., Ltd., Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2004), 54 pp. CODEN: JKXXAF JP 2004244320 A2 20040902 Patent written in Japanese. Application: JP 2003-32772 20030210. CAN 141:218924 AN 2004:716288 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

#### Patent Family Information

Patent No.	Kind	Date	Application No.	Date
JP 2004244320	A2	20040902	JP 2003-32772	20030210

#### Priority Application

JP 2003-32772	20030210
---------------	----------

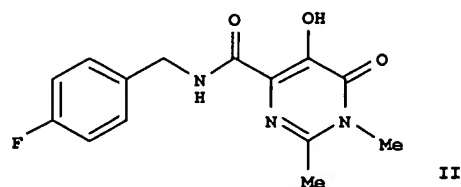
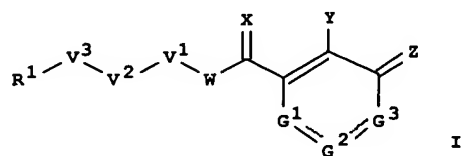
#### Abstract

The invention provides antiviral agents having HIV integrase inhibitory effects, characterized by contg. I [G1 = (substituted) N,; G2 = (substituted) C; G3 = (substituted)N, C, O, S; R1 = (substituted) aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycle; V1, V3 = (substituted) alkylene, alkenylene; V2 = (substituted) alkylene, alkenylene, etc.; X = O, S, NH; Y = hydroxy,



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

mercapto, amino; Z = O, S, NH]. A compd. II was prepd., and in vitro tested for its HIV integrase inhibitory effect. A capsule contg. an active component 250 mg/capsule was also formulated.



THESE ARE THE

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Am

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-244320

(P2004-244320A)

(43) 公開日 平成16年9月2日(2004.9.2)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4412	A 6 1 K 31/4412	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	4 C 0 8 6
A 6 1 P 7/04	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 請求項の数 24 O L (全 54 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-32772 (P2003-32772)	(71) 出願人	000001926
(22) 出願日	平成15年2月10日 (2003.2.10)		塩野義製薬株式会社
			大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
		(74) 代理人	100108970
			弁理士 山内 秀晃
		(74) 代理人	100113789
			弁理士 杉田 健一
		(72) 発明者	富士 雅弘
			大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
			塩野義製薬株式会社内
		(72) 発明者	松下 至博
			大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
			塩野義製薬株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 含窒素複素環抗ウイルス剤

(57) 【要約】

【課題】 抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素複素環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗H I V 薬を提供する。

【解決手段】 式 (I I - 1)、(I I - 2)、(I I - 3)、および (I I - 4) :

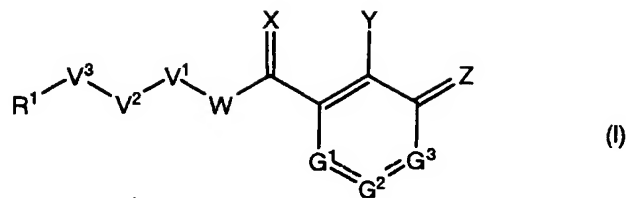
【化 1】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

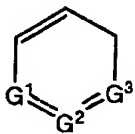
【化 1】



10

(式中、式 :

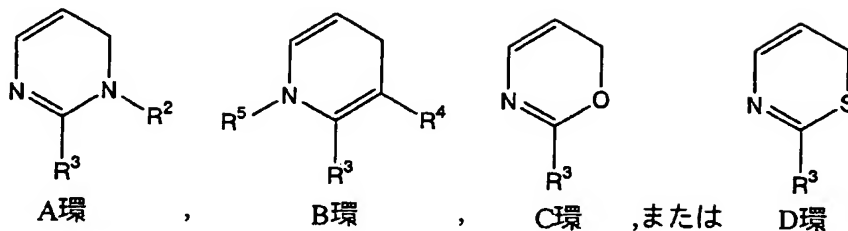
【化 2】



で表される環は、

【化 3】

20



30

(式中、 $R^2$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基； $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して置換基群 B から選択される置換基) で表される環；  
 $R^1$  は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクル；  
 $V^1$  および  $V^3$  はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン、または置換されていてもよいアルケニレン；  
 $V^2$  は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、  
 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)$   
 $\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}$   
 $(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、または  $-\text{C}(=\text{O})-$ ；  
 $R^6$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール；  
 $W$  は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または  $-\text{CH}_2-$ ；  
 $R^7$  は水素原子またはアルキル；  
 $X$  は酸素原子、硫黄原子、または  $\text{NH}$ ；  
 $Y$  はヒドロキシ、メルカプト、またはアミノ；  
 $Z$  は酸素原子、硫黄原子、または  $\text{NH}$ ；  
置換基群 A：水素、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ

40

50

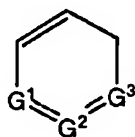
アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

置換基群 B：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 2】

式：

【化 4】



で表される環が、

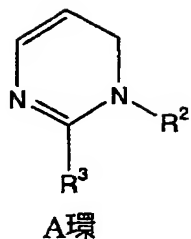
10

20

30

40

## 【化 5】

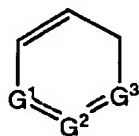


(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は請求項 1 と同意義) である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

## 【請求項 3】

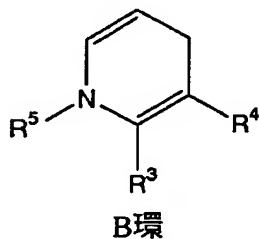
式：

## 【化 6】



で表される環が、

## 【化 7】

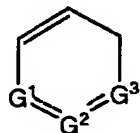


(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は請求項 1 と同意義) である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

## 【請求項 4】

式：

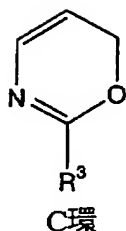
## 【化 8】



で表される環が、



## 【化 9】



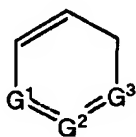
10

(式中、 $R^3$  は請求項 1 と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

## 【請求項 5】

式：

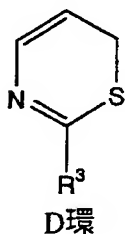
## 【化 10】



20

で表される環が、

## 【化 11】



30

(式中、 $R^3$  は請求項 1 と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

## 【請求項 6】

$W$ が $-N(R^7)-$ (式中、 $R^7$  は請求項 1 と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

## 【請求項 7】

$V^3 - V^2 - V^1$  が置換されていてもよいアルキレンである化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求項 1 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

40

## 【請求項 8】

請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療方法。

## 【請求項 9】

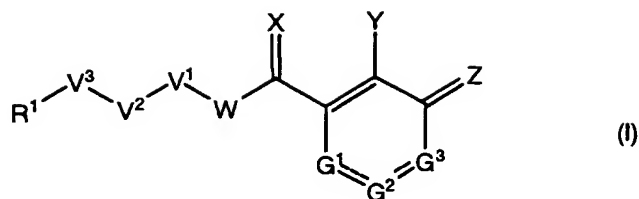
インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項 10】

50

式 (I) :

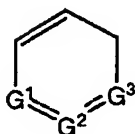
【化 1 2】



(I)

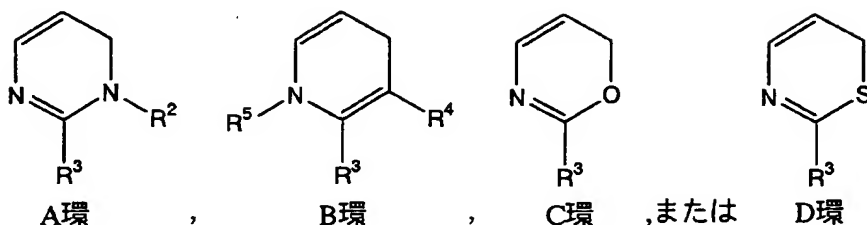
(式中、式 :

【化 1 3】



で表される環は、

【化 1 4】



(式中、 $R^2$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基 ;  $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して置換基群 B から選択される置換基) で表される環 ;

$R^1$  は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクル ;

$V^1$  および  $V^3$  はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン、または置換されていてもよいアルケニレン ;

$V^2$  は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、  
 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、または  $-\text{C}(=\text{O})-$  ;

$R^6$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール ;

W は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または  $-\text{CH}_2-$  ;

$R^7$  は水素原子またはアルキル ;

X は酸素原子、硫黄原子、または NH ;

Y はヒドロキシ、メルカプト、またはアミノ ;

Z は酸素原子、硫黄原子、または NH ;

置換基群 A : 水素、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよ

10

20

30

40

50

いシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

置換基群 B：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

ただし、環が A 環、 $R^3$  がフェニル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、および W が酸素原子である場合、 $R^1$  は非置換イミダゾリルではなく；

環が B 環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、および W が  $-NH-$  である場合、 $R^1$  は非置換フェニル、非置換ピリジル、トリアゾリル、テトラヒドロイミダゾリルではなく；

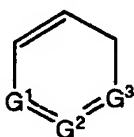
環が B 環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が  $-CH_2-$ 、および W が  $-NH-$  である場合、 $R^1$  は非置換フェニルではなく；

環が B 環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、および W が酸素原子である場合、 $R^1$  は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいシクロアルケニルである) で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 11】

式：

【化 15】



で表される環が、

10

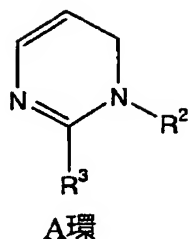
20

30

40

50

【化 1 6】



10

(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は請求項 10 と同意義) である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

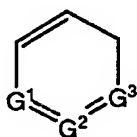
【請求項 12】

W が  $-N(R^7)-$  (式中、 $R^7$  は請求項 10 と同意義) である請求項 11 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 13】

式：

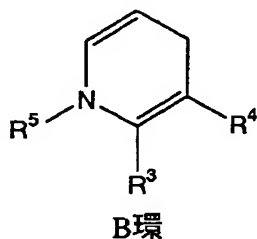
【化 1 7】



20

で表される環が、

【化 1 8】



30

(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は請求項 10 と同意義) である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 14】

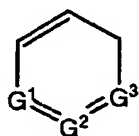
$R^5$  が水素原子である請求項 13 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

【請求項 15】

式：

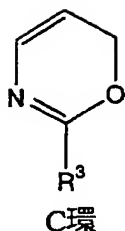
【化 1 9】



で表される環が、

50

【化 2 0】



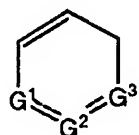
10

（式中、 $R^3$  は請求項 10 と同意義）である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 16】

式：

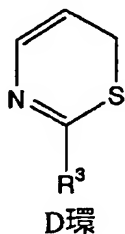
【化 2 1】



20

で表される環が、

【化 2 2】



30

（式中、 $R^3$  は請求項 10 と同意義）である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 17】

W が  $-N(R^7)-$ （式中、 $R^7$  は請求項 10 と同意義）である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 18】

$V^3 - V^2 - V^1$  が置換されていてもよいアルキレンである請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 19】

40

$R^1$  がハロゲンで置換されたアリールである請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 20】

X が酸素原子、Y がヒドロキシ、および Z が酸素原子である請求項 10 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 21】

請求項 10～20 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するそのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【請求項 22】

50

エイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療剤として使用する請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療方法。

【請求項 2 4】

インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための請求項 2 1 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、H I V インテグラーゼ阻害活性を有する含窒素複素環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗 H I V 薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus、以下 H I V と略す) は、後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズと略す) の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤 (A Z T、3 T C 等) とプロテアーゼ阻害剤 (インディナビル等) が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗 H I V 薬の開発が期待されている。

20

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている (非特許文献 1 参照)。現在、抗 H I V 薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の 2 種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、または付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗 H I V 薬の開発が要望されている。

側鎖に 1, 3-ジオキソプタン酸基または 1, 3-プロパンジオン基を有するインテグラーゼ阻害剤が、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、および特許文献 6 に記載されている。

30

ポリアザナフタレン骨格を有するインテグラーゼ阻害剤が、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9、および特許文献 10 に記載されている。

その他のインテグラーゼ阻害剤が、特許文献 11、特許文献 12、特許文献 13、および特許文献 14 に記載されている。

非特許文献 2 には、鉄 (I I I) キレーターとして、4-ピリドン誘導体が記載されている。

非特許文献 3 には、4-ピリドン基を有するアクチノマイシン D (Actinomycin D) 誘導体が記載されている。

特許文献 15、特許文献 16、および特許文献 17 には、4-ピリドン基を有する抗生物質が記載されている。

40

非特許文献 4 には、ピリミジン誘導体が記載されている。

【特許文献 1】

国際公開第 W O 9 9 / 5 0 2 4 5 号パンフレット

【特許文献 2】

国際公開第 W O 9 9 / 6 2 5 2 0 号パンフレット

【特許文献 3】

国際公開第 W O 9 9 / 6 2 8 9 7 号パンフレット

【特許文献 4】

国際公開第 W O 9 9 / 6 2 5 1 3 号パンフレット

【特許文献 5】

50

国際公開第W O 0 0 / 3 9 0 8 6号パンフレット

【特許文献6】

国際公開第W O 0 1 / 0 0 5 7 8号パンフレット

【特許文献7】

国際公開第W O 2 0 0 2 / 3 0 4 2 6号パンフレット

【特許文献8】

国際公開第W O 2 0 0 2 / 3 0 9 3 0号パンフレット

【特許文献9】

国際公開第W O 2 0 0 2 / 3 0 9 3 1号パンフレット

【特許文献10】

10

国際公開第W O 2 0 0 2 / 3 6 7 3 4号パンフレット

【特許文献11】

国際公開第W O 0 1 / 1 7 9 6 8号パンフレット

【特許文献12】

国際公開第W O 0 1 / 9 5 9 0 5号パンフレット

【特許文献13】

国際公開第W O 2 0 0 2 / 7 0 4 9 1号パンフレット

【特許文献14】

国際公開第W O 2 0 0 2 / 7 0 4 8 6号パンフレット

【特許文献15】

20

国際公開第W O 8 8 / 0 6 1 5 6号パンフレット

【特許文献16】

国際公開第W O 8 8 / 0 6 5 8 8号パンフレット

【特許文献17】

米国特許第4 1 3 7 4 1 0号明細書

【非特許文献1】

プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ディ ユ  
ナイテッド ステーツ オブ アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci.  
. USA) 1996, 93, p. 13152-13157.

【非特許文献2】

30

バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー (Bioorganic  
& Medicinal Chemistry) 2001, 9(3), p. 56  
3-573

【非特許文献3】

ジャーナル オブ ディ アメリカン ケミカル ソサイエティー (Journal o  
f the American Chemical Society) 1994, 11  
6(6), p. 2243-53

【非特許文献4】

ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Het  
erocyclic Chemistry) 1979, 16(7), p. 14  
23-1424

40

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

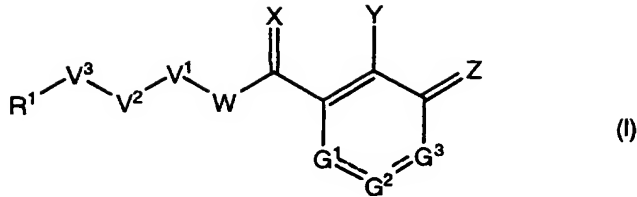
上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環化合物、すなわち式(1)  
:

【化23】



で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

10

さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトT細胞白血病ウイルス1型）薬、抗FIV（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗SIV（Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス）薬、特に抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

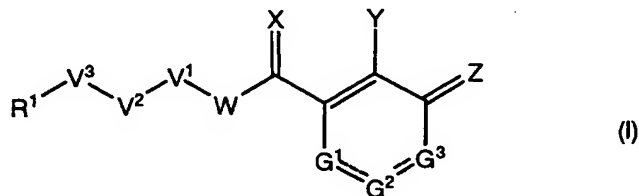
本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗HIV薬、インテグラーゼ阻害剤、抗HIV用合剤を提供するものであるが、これらは、抗HIV薬としてのみならず、抗AIDS薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症（ARC）、進行性全身化リンパ節症（PGL）、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗HIV抗体陽性およびHIV陽性症状の治療に特に有用である。

20

即ち、本発明は、

（1） 一般式（I）：

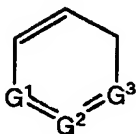
【化24】



30

（式中、式：

【化25】

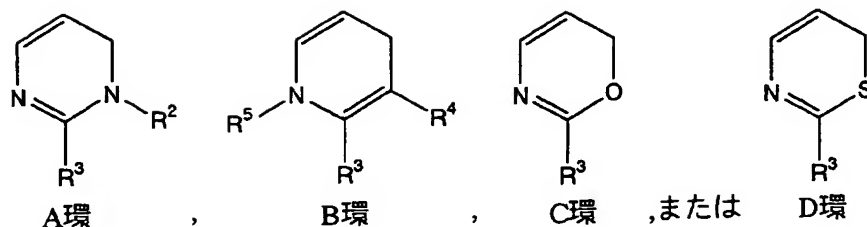


40

で表される環は、

【化26】





(式中、 $R^2$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基； $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して置換基群 B から選択される置換基) で表される環；

$R^1$  は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクル；

$V^1$  および  $V^3$  はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン、または置換されていてもよいアルケニレン；

$V^2$  は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、  
 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、または  $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

$R^6$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール；

W は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または  $-\text{CH}_2-$ ；

$R^7$  は水素原子またはアルキル；

X は酸素原子、硫黄原子、または NH；

Y はヒドロキシ、メルカプト、またはアミノ；

Z は酸素原子、硫黄原子、または NH；

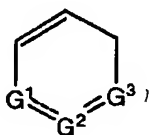
置換基群 A：水素、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラールキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

置換基群 B：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリール

チオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

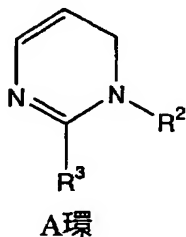
(2) 式:

【化27】



で表される環が、

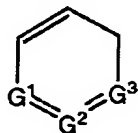
【化28】



(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は(1)と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1)記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

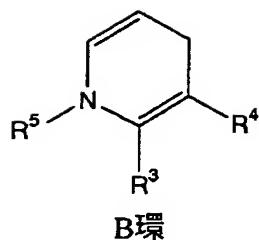
(3) 式:

【化29】



で表される環が、

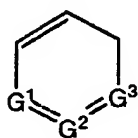
【化30】



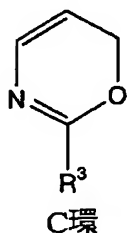
(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は(1)と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、10  
 それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1)記載  
 のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(4) 式:

【化31】



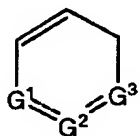
で表される環が、  
 【化32】



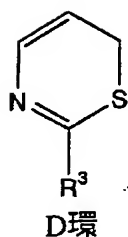
(式中、 $R^3$ は(1)と同意義)である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容  
 される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する(1)記載のインテグラーゼ阻  
 害剤として使用する医薬組成物。

(5) 式:

【化33】



で表される環が、  
 【化34】



(式中、 $R^3$  は (1) と同意義) である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する (1) 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

10

(6)  $W$  が  $-N(R^7)-$  (式中、 $R^7$  は (1) と同意義) である化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する (1) 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

(7)  $V^3-V^2-V^1$  が置換されていてもよいアルキレンである化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する (1) 記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

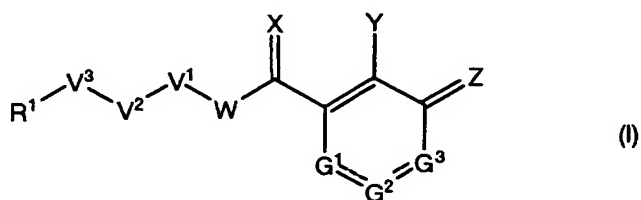
(8) (1) ~ (7) のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療方法。

(請求項 9) インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための (1) ~ (7) のいずれかに記載の化合物の使用。

20

(10) 式 (I) :

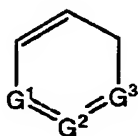
【化 3 5】



30

(式中、式 :

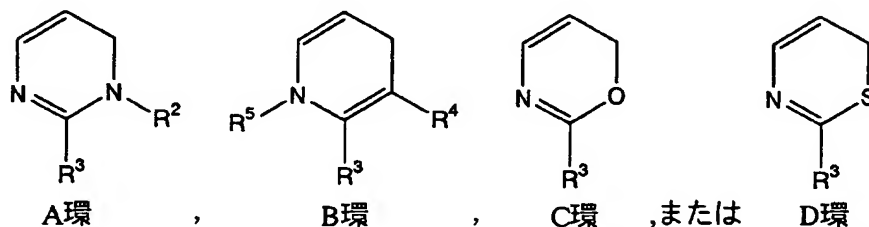
【化 3 6】



で表される環は、

【化 3 7】

40



50

(式中、 $R^2$  および  $R^5$  はそれぞれ独立して置換基群 A から選択される置換基； $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して置換基群 B から選択される置換基) で表される環；

$R^1$  は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクル；

$V^1$  および  $V^3$  はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン、または置換されていてもよいアルケニレン；

$V^2$  は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、  
 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)$   
 $\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}$   
 $(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、または  $-\text{C}(=\text{O})-$ ；

$R^6$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリール；

W は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、または  $-\text{CH}_2-$ ；

$R^7$  は水素原子またはアルキル；

X は酸素原子、硫黄原子、または NH；

Y はヒドロキシ、メルカプト、またはアミノ；

Z は酸素原子、硫黄原子、または NH；

置換基群 A：水素、アルコキシカルボニル、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、  
 アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラールキルスルホニル、  
 および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

置換基群 B：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラールキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラールキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラールキルスルホニル、および置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群；

ただし、環が A 環、 $R^3$  がフェニル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、および W が酸素原子で

10

20

30

40

50

ある場合、 $R^1$  は非置換イミダゾリルではなく；

環がB環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、およびWが $-NH-$ である場合、 $R^1$  は非置換フェニル、非置換ピリジル、トリアゾリル、テトラヒドロイミダゾリルではなく；

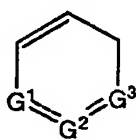
環がB環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が $-CH_2-$ 、およびWが $-NH-$ である場合、 $R^1$  は非置換フェニルではなく；

環がB環、 $R^5$  がメチル、 $V^3 - V^2 - V^1$  が単結合、およびWが酸素原子である場合、 $R^1$  は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、または置換されていてもよいシクロアルケニルである）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

(11) 式：

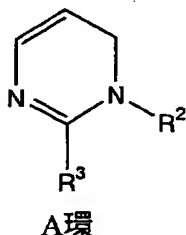
【化38】



で表される環が、

【化39】

20



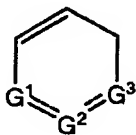
(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は(10)と同意義)である(10)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

30

(12) Wが $-N(R^7)-$ (式中、 $R^7$  は(10)と同意義)である(11)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(13) 式：

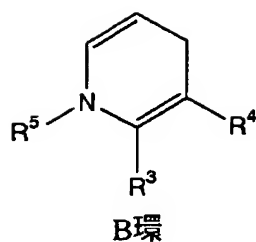
【化40】



40

で表される環が、

【化41】

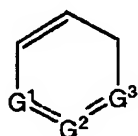


(式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は(10)と同意義)である(10)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。 10

(14)  $R^5$ が水素原子である(13)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(15) 式：

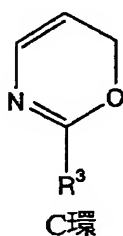
【化42】



20

で表される環が、

【化43】

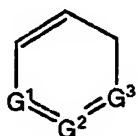


30

(式中、 $R^3$ は(10)と同意義)である(10)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(16) 式：

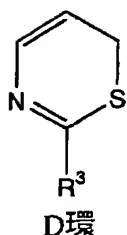
【化44】



40

で表される環が、

【化45】



(式中、 $R^3$  は (10) と同意義) である (10) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(17)  $W$  が  $-N(R^7)-$  (式中、 $R^7$  は (10) と同意義) である (10) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(18)  $V^3-V^2-V^1$  が置換されていてもよいアルキレンである (10) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(19)  $R^1$  がハロゲンで置換されたアリールである (10) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(20)  $X$  が酸素原子、 $Y$  がヒドロキシ、および  $Z$  が酸素原子である (10) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(21) (10) ~ (20) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するそのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

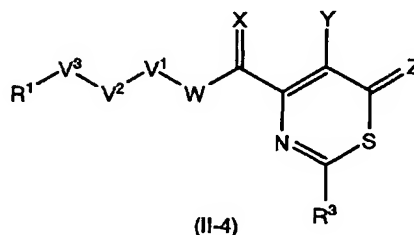
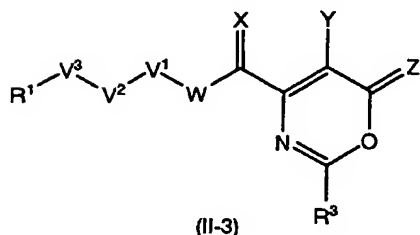
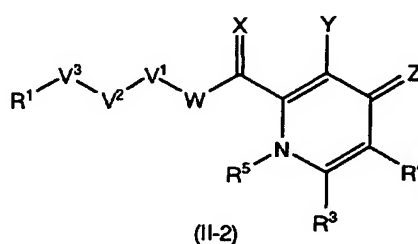
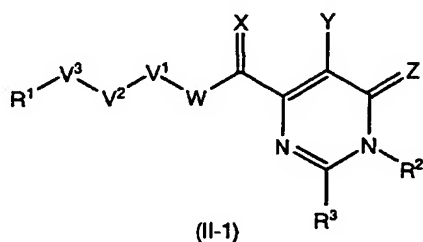
(22) エイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療剤として使用する (21) 記載の医薬組成物。

(23) (21) に記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズまたはエイズ関連合併症の発症予防または治療方法。

(24) インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための (21) に記載の化合物の使用。

【0005】

また、以下に示す式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、および (II-4) :  
【化46】



(式中、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は (1) と同意義) で示される (1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物も HIV インテグラーゼ阻害剤として好ましい。



Xとしては、酸素原子が好ましい。

Yとしては、ヒドロキシが好ましい。

Zとしては、酸素原子が好ましい。

Wとしては、 $-\text{NH}-$ が好ましい。

式： $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3-\text{R}^1$ （式中、 $\text{V}^1$ 、 $\text{V}^2$ 、 $\text{V}^3$ 、および $\text{R}^1$ は上記（１）と同  
意義である。）で示される基としては、例えば、式： $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：  
 $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}$   
 $(\text{OH})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{S}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}$   
 $_2\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{N}$   
 $\text{HCO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CONH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{C}(=$  10  
 $\text{O})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}(\text{OH})$   
 $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2-$   
 $\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：  
: $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：  
: $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-\text{C}(=$   
 $\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$   
、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\$   
 $\text{CH}-\text{SO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-$   
 $\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}$  20  
 $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$   
 $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}$   
 $_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-$   
 $\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-$   
 $\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}$   
 $\text{NH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$   
 $^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{S}-\text{C}$   
 $\text{H}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式：  
: $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{O}-$   
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$  30  
、式： $-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式：  
 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}_3\text{H}_6$   
 $-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}$   
 $_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式：  
 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{N}$   
 $\text{H}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-$   
 $\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}($   
 $=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{C}$   
 $\text{H}-\text{R}^1$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}$  40  
 $\text{H}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}=\text{C}$   
 $\text{H}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$   
 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}$   
 $\text{H}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}$   
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}$   
 $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}$   
 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^1$ 、式： $-\text{C}$  50

$H=CH-NHSO_2-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-NH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-NHCO-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-CONH-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-CH_2-R^1$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-CH_2-R^1$  または式： $-CH=CH-CO-CH_2-R^1$  (式中、 $R^1$  は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、または置換されていてもよいヘテロサイクルである。) で示される基等が挙げられる。

特に、式： $-V^1-V^2-V^3-R^1$  (式中、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、および  $R^1$  は上記 (1) と同意義である。) で示される基として好ましいのは、

- 1)  $V^1$  および  $V^3$  が単結合である場合、
  - 2)  $V^1$  および  $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が単結合または低級アルキレン (特に  $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ ) である場合、
  - 3)  $V^1$  および  $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が単結合または低級アルキレン (特に  $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ ) であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリのールの場合、
  - 4)  $V^1$  および  $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が  $-CH_2-$  または  $-(CH_2)_2-$  であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアリール (特にフェニルが好ましい。) の場合、
  - 5)  $V^1$  が低級アルキレンであり、 $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が  $-O-$  である場合、
  - 6)  $V^1$  が  $-CH_2-$  であり、 $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が  $-O-$  であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいシクロアルキルの場合、
  - 7)  $V^1$  が  $-CH_2-$  であり、 $V^3$  が単結合であり、 $V^2$  が  $-O-$  であり、 $R^1$  が置換されていてもよいアリールの場合、
- が好ましい。

式： $-V^1-V^2-V^3-R^1$  で示される基の好ましい具体例としては、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ等が挙げられる。

$R^2$  としては、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアリール、アルコキシアリール、アラリールオキシアリール、置換アラリールオキシアリール (置換基：ハロゲン)、アリール、アラリール、または置換アラリール (置換基：ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアリール) が好ましい。

具体的には、水素原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-ベンジルオキシエチル、フェニル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、2-ブロモベンジル、3-ブロモベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、ベンジルオキシメチル、2-ベンジルオキシエチル、4-フルオロベンジルオキシメチル、2-(4-フルオロベンジルオキシ)エチル等が挙げられる。

10

20

30

40

50

20

50

エニルアミノ) フェニル、3-(N-フェニルスルホニル-N-フェニルアミノ) フェニル、4-(N-フェニルスルホニル-N-フェニルアミノ) フェニル、2-(N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル、3-(N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル、4-(N-アセチル-N-メチルアミノ) フェニル、2-(N-アセチル-N-エチルアミノ) フェニル、3-(N-アセチル-N-エチルアミノ) フェニル、4-(N-アセチル-N-エチルアミノ) フェニル、2-(N-アセチル-N-フェニルアミノ) フェニル、3-(N-アセチル-N-フェニルアミノ) フェニル、4-(N-アセチル-N-フェニルアミノ) フェニル、2-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) フェニル、3-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) フェニル、4-(N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) フェニル、2-(N-ベンゾイル-N-エチルアミノ) フェニル、3-(N-ベンゾイル-N-エチルアミノ) フェニル、4-(N-ベンゾイル-N-エチルアミノ) フェニル、2-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) フェニル、3-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) フェニル、4-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) フェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチルアミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、2-エチルアミノフェニル、3-エチルアミノフェニル、4-エチルアミノフェニル、2-フェニルアミノフェニル、3-フェニルアミノフェニル、4-フェニルアミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ジエチルアミノフェニル、3-ジエチルアミノフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、2-ピロリジノフェニル、3-ピロリジノフェニル、4-ピロリジノフェニル、2-モルホリノフェニル、3-モルホリノフェニル、4-モルホリノフェニル、2-ピペリジノフェニル、3-ピペリジノフェニル、4-ピペリジノフェニル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-カルバモイルフェニル、3-カルバモイルフェニル、4-カルバモイルフェニル、2-メチルアミノカルボキシフェニル、3-メチルアミノカルボキシフェニル、4-メチルアミノカルボキシフェニル、2-エチルアミノカルボキシフェニル、3-エチルアミノカルボキシフェニル、4-エチルアミノカルボキシフェニル、2-フェニルアミノカルボキシフェニル、3-フェニルアミノカルボキシフェニル、4-フェニルアミノカルボキシフェニル、2-ジメチルアミノカルボニルフェニル、3-ジメチルアミノカルボニルフェニル、4-ジメチルアミノカルボニルフェニル、2-ジエチルアミノカルボニルフェニル、3-ジエチルアミノカルボニルフェニル、4-ジエチルアミノカルボニルフェニル、2-ピロリジノカルボニルフェニル、3-ピロリジノカルボニルフェニル、4-ピロリジノカルボニルフェニル、2-モルホリノカルボニルフェニル、3-モルホリノカルボニルフェニル、4-モルホリノカルボニルフェニル、2-ピペリジノカルボニルフェニル、3-ピペリジノカルボニルフェニル、4-ピペリジノカルボニルフェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アセチルフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、2-ベンゾイルフェニル、3-ベンゾイルフェニル、4-ベンゾイルフェニル、ナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、2-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-チエニル、3-チエニル、2-キノリニル、3-キノリニル、2-(1, 5-ジメチル) ピロリニル、2-(1-フェニルスルホニル) ピロリニル、シアノ、カルボキシル、メトキシカルボニル、カルバモイル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、シアノメチル、カルボキシルメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、メチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルメチル、フェニルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル、ピロリジノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルメチル、N-メチル-N-ジメチルアミノオキザリルアミノ、ピロリジノ、モルホリノ、ピペリジノ、2-オキソピロリジノ、2-オキソピペリジノ、2, 5-ジオキソピロリジノ、2, 5-ジオキソピペリジノ、1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソ

10

20

30

40

50

インドリノ、1, 1-ジオキソイソチアゾリジノ、1, 1-ジオキソー [1, 2]-チアジアナノ、ピペラジノ、N-メチルピペラジノ、N-エチルピペラジノ、N-ベンジルピペラジノ、N-シクロヘキシルピペラジノ、N-ジフェニルメチルピペラジノ、N-フェニルピペラジノ、N-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジノ、N-(2-フルオロフェニル)ピペラジノ、N-(4-フルオロフェニル)ピペラジノ、N-(o-トリル)ピペラジノ、N-(m-トリル)ピペラジノ、N-(p-トリル)ピペラジノ、N-(2-クロロフェニル)ピペラジノ、N-(3-クロロフェニル)ピペラジノ、N-(4-クロロフェニル)ピペラジノ、N-(2-メトキシフェニル)ピペラジノ、N-(3-メトキシフェニル)ピペラジノ、N-(4-メトキシフェニル)ピペラジノ、N-(2-ヒドロキシフェニル)ピペラジノ、N-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジノ、N-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジノ、N-(2-ピリジルピペラジノ)、N-(4-ピリジルピペラジノ)、N-エトキシカルボニルピペラジノ、N-(2-フロイル)ピペラジノ、N-アセチルピペラジノ等が好ましい。

R<sup>4</sup>としては、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル等が好ましい。具体的には、水素原子、メチル、エチル、フェニル、ベンジル等が挙げられる。

R<sup>5</sup>としては、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル等が好ましい。具体的には、水素原子、メチル、エチル、フェニル、ベンジル等が挙げられる。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒に becoming 同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「低級アルキレン」は、炭素数1～3個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、およびトリメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および/又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有

10

20

30

40

50

していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル（例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル）又はフェノチアジニル（例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル）等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3～10の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シ

10

20

30

40

50

クロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、1, 1-ジオキソ-[1, 2]-チアジアナノ等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n*-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n*-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、*tert*-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニル、*n*-ノニルスルホニル、*n*-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル、ジメチル等)、アルコキシアルキル(例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等)、アラールキル(例えば、ベンジル等)、ヒドロキシ、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)、アルキルで置換されていてもよいアリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル等)、アルキレン(例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、トリチル等)等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」である場合は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成してもよく、該環はオキソで置換されていてもよい。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、*n*-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、*tert*-ペンチルチオ、*n*-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、*n*-ヘプチルチオ、*n*-オクチルチオ、*n*-ノニルチオ、*n*-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、*n*-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、*n*-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、*sec*-ブチルチオメチル、*tert*-ブチルチオメチル、*n*-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、*tert*-ペンチルチオメチル、*n*-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、*n*-ヘプチルチオメチル、*n*-オクチルチオメチル、*n*-ノニルチオメチル、*n*-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、*n*-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、*n*-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、*sec*-ブチルチオエチル、*tert*-ブチルチオエチル、*n*-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、*tert*-ペンチルチオエチル、*n*-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、*n*-ヘプチルチオエチル、*n*-オクチルチオエチル、*n*-ノニルチオエチル、*n*-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルチオが置換した炭素数1~2のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数1~3のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1, 1-ジクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1, 1-ジクロロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1, 1-ジクロロエトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1, 1-ジクロロエトキシエチル、2, 2, 2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリアル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アララルキル」は、1~3個の上記「アリアル」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。

「ヘテロアララルキル」は、1~3個の上記「ヘテロアリアル」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1~4のヘテロアララルキルが好ましい。特に、

10

20

30

40

50



アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアラルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

なお、「アリアルオキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「アリアルチオ」、「ヘテロアリアルチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリアルオキシアルキル」、「ヘテロアリアルオキシアルキル」、「アリアルチオアルキル」、「ヘテロアリアルチオアルキル」、「アリアルスルホニル」、「ヘテロアリアルスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「アリアル」、「アラルキル」、「ヘテロアリアル」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリアル」、「置換されていてもよいヘテロアリアル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリアルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリアルオキシ」、「置換されていてもよいアリアルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリアルチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリアルオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリアルオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリアルチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリアルチオアルキル」、「置換されていてもよいアリアルスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリアルスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群Bから選択される基と同様に、インテグララーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル

）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル（例えば、アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等）等）、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等が挙げられる。

$R^1$  における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CCl_3$ 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、オキソ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）、オキソ等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

$V^1$ 、 $V^2$  および  $V^3$  の「置換されていてもよいアルキレン」および「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 $CF_3$ 、 $CH_2CF_3$ 、 $CH_2CCl_3$ 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されてい

10

20

30

40

50

もよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

置換基群 A および置換基群 B から選択される基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、オキソ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特に F、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）、オキソ等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

HIV は無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIV により引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとになる酸性化合物と適当な

10

20

30

40

50

アミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N*、*N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。 10

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。特に本発明化合物においては、置換基 $Y$ を化学修飾することによってもプロドラッグ化を達成することができる。例えば、 $Y$ にアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、 $Y$ がヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4)-エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。 20

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；*N*、*N*-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。 30

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。 40

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

【0006】

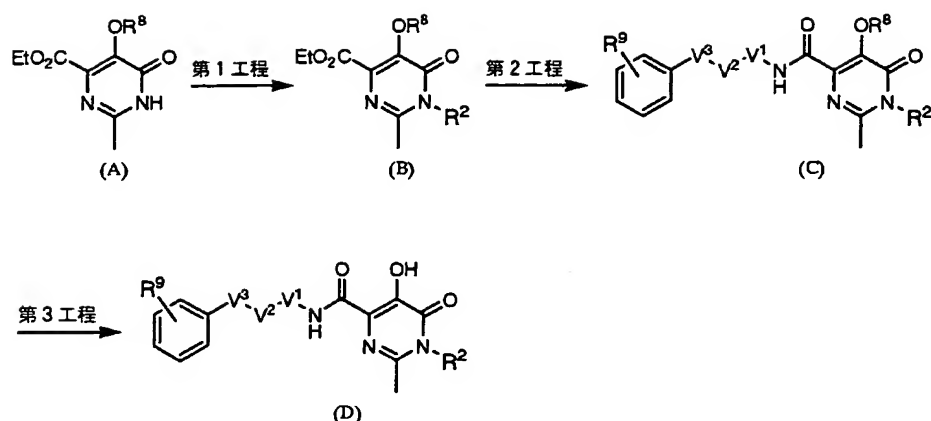
【発明の実施の形態】

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。

(A法)

## 【化 4 7】



(式中、Et はエチル、 $R^8$  は水酸基の保護基、 $R^9$  は置換基群 B より選択される置換基、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、および  $R^2$  は (1) と同意義)

## 第 1 工程

本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ピリミジノンの窒素原子のアルキル化反応である。

式 (A) で示される化合物は、Inorg. Chem., 40, 6746 (2001) 記載の方法に従って合成することができる。

本工程は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、適当な溶媒中、アルキル化剤 ( $R^2X$ 、 $X = Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  等) と反応させることにより行うことができる。

反応温度としては  $0^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温  $\sim 90^\circ\text{C}$  である。

反応溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン等を使用することができる。

## 第 2 工程

本工程は、式 (B) で示される化合物から式 (C) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルからアミドへの変換反応である。

本工程は、無溶媒または適当な溶媒中、適当な 1 級アミンと反応させることにより行うことができる。

反応温度としては室温  $\sim 180^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温  $\sim 110^\circ\text{C}$  である。

反応溶媒としては、エタノール、1, 4-ジオキサン等を使用することができる。

## 第 3 工程

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、フェノール性水酸基の保護基の脱保護工程である。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及びヨウ化アルカリ金属の存在下、適当な溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロリドを使用することができる。

ヨウ化アルカリ金属としては、例えば、 $NaI$ 、 $KI$  を使用することができる。

反応温度としては、室温  $\sim 100^\circ\text{C}$  が好ましい。

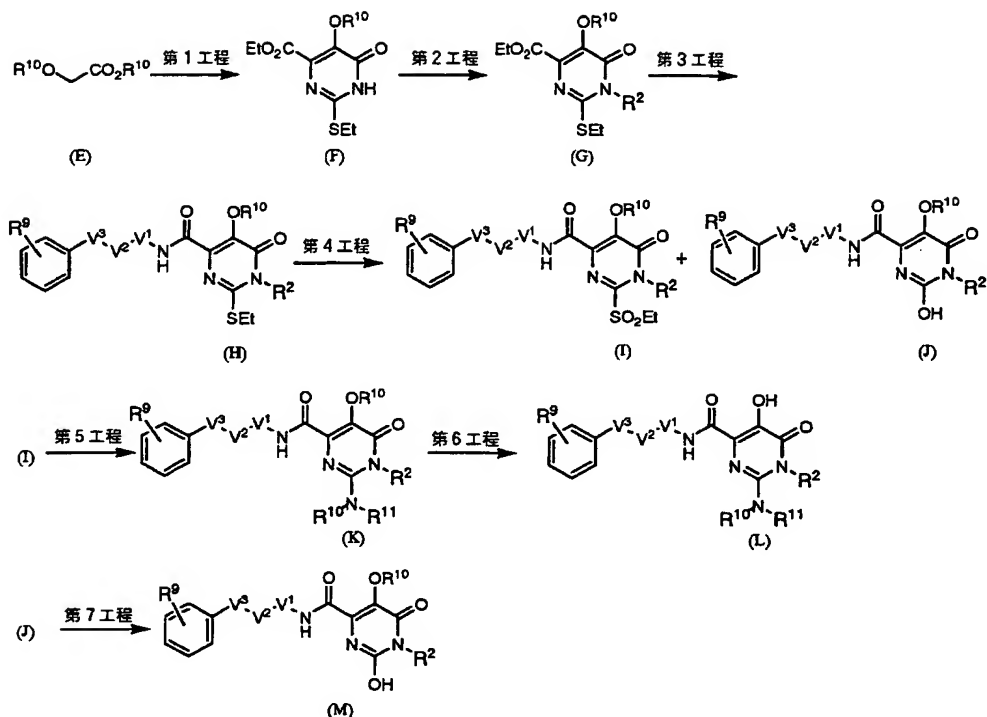
反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

なお、本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うことができる。臭化水素／酢酸としては、47% 臭化水素水溶液／酢酸が好ましい。

また、 $150 \sim 220^\circ\text{C}$  でピリジニウムクロリドを使用しても、本工程を行うことができる。

(B 法)

## 【化 4 8】



10

20

(式中、Et はエチル、 $R^{10}$  は水酸基の保護基、 $R^9$  は置換基群 B より選択される置換基、 $V^1$ 、 $V^2$ 、 $V^3$ 、および  $R^2$  は (1) と同意義)

## 第 1 工程

本工程は、式 (E) で示される化合物から式 (F) で示される化合物を製造する工程である。即ち、アルコキシ酢酸エステルとシュウ酸エステルとの縮合、続くイソチオ尿素との反応によるピリミジノン環形成工程である。

式 (E) で示される化合物は、Bull. Soc. Chim. France, 51, 691 (1932) 記載の方法に従って合成することができる。

30

本工程の第 1 段階である適当なアルコキシ酢酸エステルとシュウ酸エステルとの縮合は、水素化ナトリウム等の塩基存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

反応温度としては室温～90℃が好ましい。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等を使用することができる。

本工程の第 2 段階であるイソチオ尿素との反応は、ナトリウムエトキシなどの塩基存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

反応温度としては室温～90℃が好ましい。

反応溶媒としては、エタノール等を使用することができる。

## 第 2 工程

本工程は、式 (F) で示される化合物から式 (G) で示される化合物を製造する工程である。A 法第 1 工程と同様に行うことができる。

40

## 第 3 工程

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (H) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルの加水分解と続く 1 級アミンとの縮合反応である。

本工程の第 1 段階であるエステルの加水分解は、水酸化リチウム等の塩基存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

反応温度としては 0℃～室温が好ましい。

反応溶媒としては、メタノール等を使用することができる。

本工程の第 2 段階である 1 級アミンとの縮合反応は、1 級アミンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

50

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては0～90℃、好ましくは室温～50℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

#### 第4工程

本工程は、式(H)で示される化合物から式(I)および(J)で示される化合物を製造する工程である。即ち、スルフィドからスルホンへの酸化反応である。

10

本工程は、適当な酸化剤の存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

酸化剤としては、オキシソ(登録商標)、m-クロロ過安息香酸等を使用することができる。

反応温度としては0℃～80℃、好ましくは室温～50℃である。

反応溶媒としては、オキシソ(登録商標)を酸化剤として用いる場合には含水メタノールが好ましい。

#### 第5工程

本工程は、式(I)で示される化合物から式(K)で示される化合物を製造する工程である。即ち、含窒素求核剤によるスルホンを脱離基とする求核置換反応である。

本工程は、適当な含窒素求核剤の存在下、適当な溶媒中または無溶媒で行うことができる。必要ならば、水素化ナトリウム等の塩基を添加することもできる。

20

反応温度としては0～120℃、好ましくは室温～90℃である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等を使用することができる。

#### 第6工程

本工程は、式(K)で示される化合物から式(L)で示される化合物を製造する工程である。A法第3工程と同様に行うことができる。

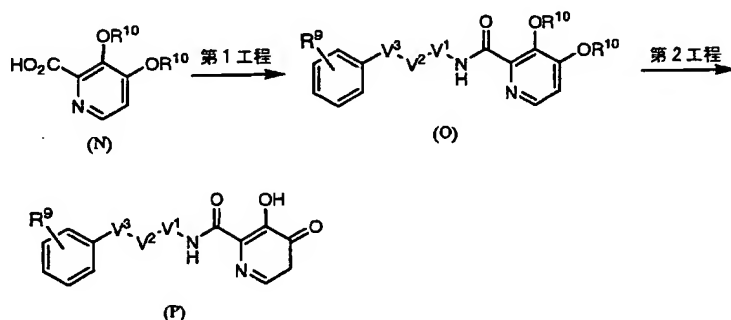
#### 第7工程

本工程は、式(J)で示される化合物から式(M)で示される化合物を製造する工程である。A法第3工程と同様に行うことができる。

30

(C法)

【化49】



40

(式中、R<sup>10</sup>は水酸基の保護基、R<sup>9</sup>は置換基群Bより選択される置換基、V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup>、およびV<sup>3</sup>は(1)と同意義)

#### 第1工程

本工程は、式(N)で示される化合物から式(O)で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸と1級アミンとの縮合反応である。

本工程は、1級アミンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行うことができる。

式(N)で示される化合物は、Tetrahedron, 57, 3479 (2000) 50

1) 記載の方法に従って合成することができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては0~90℃、好ましくは室温~50℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

## 第2工程

本工程は、式(O)で示される化合物から式(P)で示される化合物を製造する工程である。A法第3工程と同様に行うことができる。

### (D法)

C環およびD環を有する化合物は、J. Chem. Research (S), 1993, 282-3等の記載に基づいて得られる出発原料を用いることにより、上記(A法)~(C法)に記載の方法と同様の方法で合成することができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせ併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせ併用療法に用いることは有用である。さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくこと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

10

20

30

40

50



当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を  $2 \text{ mg} / \text{ml}$  の濃度になるよう、 $4\%$  デキストロース /  $0.5\%$  クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および／又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1～約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約  $0.05 \text{ mg} \sim 3000 \text{ mg}$ 、好ましくは、約  $0.1 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$  を、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約  $0.01 \text{ mg} \sim 1000 \text{ mg}$ 、好ましくは、約  $0.05 \text{ mg} \sim 500 \text{ mg}$  を投与する。

【0007】

【実施例】

以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものをを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

(試薬)

n-ブチルリチウム =  $1.5 \text{ mol} / 1$  ヘキサン溶液

水素化ナトリウム =  $60\%$  オイルサスペンション

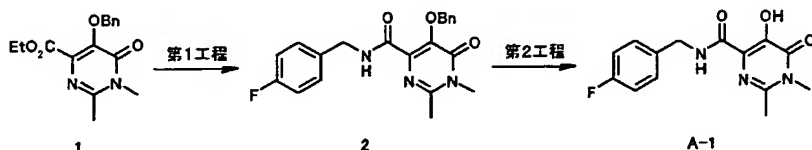
(略号)

Et = エチル; Bn = ベンジル; MeOH = メタノール; EtOH = エタノール; DMF = N, N-ジメチルホルムアミド; THF = テトラヒドロフラン; DMSO = ジメチルスルホキシド; HOBT = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; WSCD = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

実施例1.

化合物 A-1

【化50】



## 第1工程

文献 (Inorg. Chem., 40, 6746 (2001)) 既知の化合物1 (302 mg, 1.00 mmol) に、室温で4-フルオロベンジルアミン (1.20 g) を加え、18時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L塩酸に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物2 (214 mg) を無色結晶として収率56%で得た。

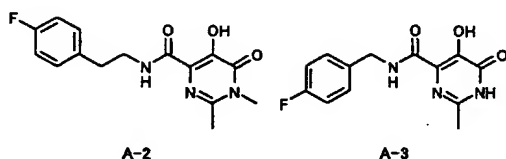
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.54 (3H, s), 3.55 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.27 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.18-7.35 (5H, m), 7.42 (2H, m), 7.80 (1H, brt). 第2工程

化合物2 (76.0 mg, 0.199 mmol) およびヨウ化ナトリウム (238 mg, 1.59 mmol) のアセトニトリル (4 ml) 溶液に、室温でクロロトリメチルシラン (0.200 ml, 1.58 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物A-1 (46.0 mg) を無色結晶として収率82%で得た。

融点: 152-153 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 3.55 (3H, s), 4.57 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.05 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.94 (1H, brt). 実施例1の合成法に準じ、化合物A-2~3を合成した。

【化51】



化合物A-2

融点: 182-183 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.85 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.44 (3H, s), 3.50 (2H, m), 7.12 (2H, m), 7.27 (2H, m), 8.85 (1H, brt), 12.22 (1H, brs). 化合物A-3

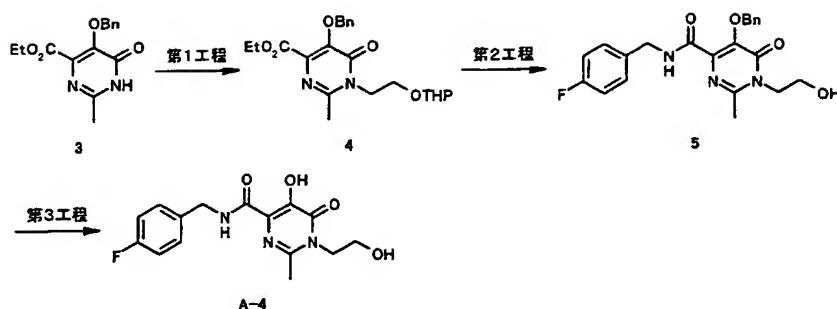
融点: 216-217 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 8.02 (1H, brt).

実施例2

化合物A-4

【化52】



10

## 第1工程

文献 (Inorg. Chem., 40, 6746 (2001)) 既知の化合物 3 (500 mg, 1.74 mmol) のジメチルホルムアミド (8 ml)

溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム (83.0 mg, 2.08 mmol)

を加え、室温で20分間攪拌した後、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (434 mg, 2.09 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液

を水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 4 (258 mg) を無色油状物として収率36%で得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.40-1.80 (6H, m), 2.66 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.50 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=10.8 Hz), 5.27 (1H, d, J=10.8 Hz), 7.20-7.50 (5H, m).

## 第2工程

化合物 4 (258 mg, 0.619 mmol) に、室温で4-フルオロベンジルアミン (0.800 ml) を加え、20時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L塩酸に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (10:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 5 (55 mg) を無色結晶として収率21%で得た。

30

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.61 (3H, s), 3.99 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.47 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.23 (2H, s), 6.97 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.27-7.40 (5H, m), 7.81 (1H, brt).

40

第3工程

実施例1第2工程に記載の合成法に準じ、化合物 5 から化合物 A-4 を得た。

融点: 156-157 °C

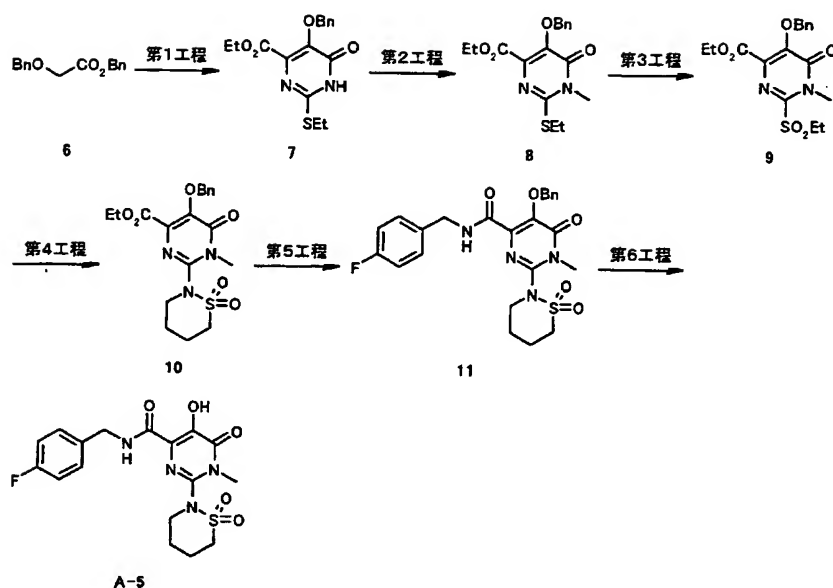
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.53 (3H, s), 3.98 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.57 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.05 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.96 (1H, brt), 11.88 (1H, s).

## 実施例3

化合物 A-5

50

## 【化 5 3】



10

## 第 1 工程

20

文献 (Bull. Soc. Chim. France, 51, 691 (1932)) 既知の化合物 6 (14.2 g, 55.5 mmol) およびシュウ酸ジエチル (7.50 ml, 55.2 mmol) の THF (100 ml) - エタノール (0.2 ml) の混合溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム (2.37 g, 59.3 mmol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた褐色油状物のエタノール (100 ml) 溶液に、室温でナトリウムエトキシド (3.75 g, 55.1 mmol) および臭化水素酸 S-エチルイソチオ尿素 (10.2 g, 55.0 mmol) を加え、60℃で 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、水 (100 ml) およびクロロホルム (100 ml) を加え、2 mol/L 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 7 (5.78 g) を黄色油状物として収率 31% で得た。

30

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.21 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.25 (2H, s), 7.28-7.51 (5H, m), 11.28 (1H, br s).

## 第 2 工程

40

化合物 7 (2.79 g, 8.34 mmol) のアセトン (25 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (1.73 g, 12.5 mmol) およびヨウ化メチル (0.780 ml, 12.5 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した後、氷冷下、水 (25 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (5:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 8 (2.35 g) を無色油状物として収率 81% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.22 (2H, q, J = 7.2 Hz)

50

z), 3.53 (3H, s), 4.32 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, s), 7.26–7.50 (5H, m).

### 第3工程

化合物8 (1.28 g, 3.67 mmol) のメタノール (18 ml) – 水 (18 ml) の混合懸濁液に、室温でオキソン (登録商標) (3.68 g, 5.99 mmol) を加え75分間攪拌した後、50℃で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (18 ml) を加えることによって析出した結晶をろ取り、水洗した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物9 (846 mg) を無色結晶として収率61%で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.54 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 4.32 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 5.42 (2H, s), 7.30–7.49 (5H, m). 10

### 第4工程

[1, 2] チアジナン1, 1-ジオキシド (172 mg, 1.27 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム (51.7 mg, 1.29 mmol) を加え、30分間攪拌した後、化合物9 (400 mg, 1.05 mmol) を加え、室温で75分間、50℃で45分間攪拌した。反応液に氷冷下、水 (8 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン–酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物10 (443 mg) を無色結晶として収率100%で得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 1.61 (1H, m), 2.26–2.61 (3H, m), 2.99 (1H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.32 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 5.21 (1H, d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ), 5.37 (1H, d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ), 7.26–7.52 (5H, m). 第5工程 20

化合物10 (401 mg, 0.951 mmol) のメタノール (8 ml) 30

溶液に、室温で1 mol/L水酸化リチウム水溶液を加え、2.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に2 mol/L塩酸を加え中和した後、飽和食塩水 (15 ml) を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られたカルボン酸の粗生成物、4-フルオロベンジルアミン (0.130 ml, 1.14 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12.7 mg, 0.0940 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 懸濁液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (216 mg, 1.13 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を滴下することによって析出した結晶をろ取り、水洗した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物11 (238 mg) を無色結晶として収率50%で得た。 40

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.58 (1H, m), 2.19 (3H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.78 (2H, m), 4.43 (2H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 7.08 (2H, m), 7.28–7.44 (7H, m), 8.95 (1H, brt).

### 第6工程

化合物11 (200 mg, 0.400 mmol) およびピリジン塩酸塩 (2.0 g) の混合物を180℃で5分間攪拌した。反応混合物に放冷後、水 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをア 50

セトニトリルで再結晶を行い、化合物 A-5 (105 mg) を無色結晶として収率 64% で得た。

融点: 222-224 °C (アセトニトリル)

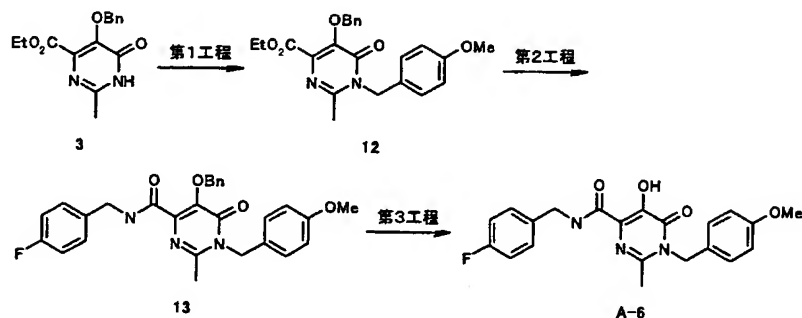
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.35 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.56 (1H, dd, J=6.3, 15.0 Hz), 4.64 (1H, dd, J=6.3, 15.0 Hz), 7.07 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.52 (1H, brt), 12.22 (1H, s).

実施例 4

化合物 A-6

【化 5 4】

10



20

#### 第 1 工程

実施例 3 第 2 工程に記載の合成法に準じ、文献 (Inorg. Chem., 40, 6746 (2001)) 既知の化合物 3 から化合物 12 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.48 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.36 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.23 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.27-7.52 (5H, m).

30

#### 第 2 工程

実施例 3 第 5 工程に記載の合成法に準じ、化合物 12 から化合物 13 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.47 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.9 Hz), 5.22 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.98 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22 (2H, m), 7.26-7.43 (5H, m), 7.85 (1H, brt).

#### 第 3 工程

実施例 1 第 2 工程に記載の合成法に準じ、化合物 13 から化合物 A-6 を得た。

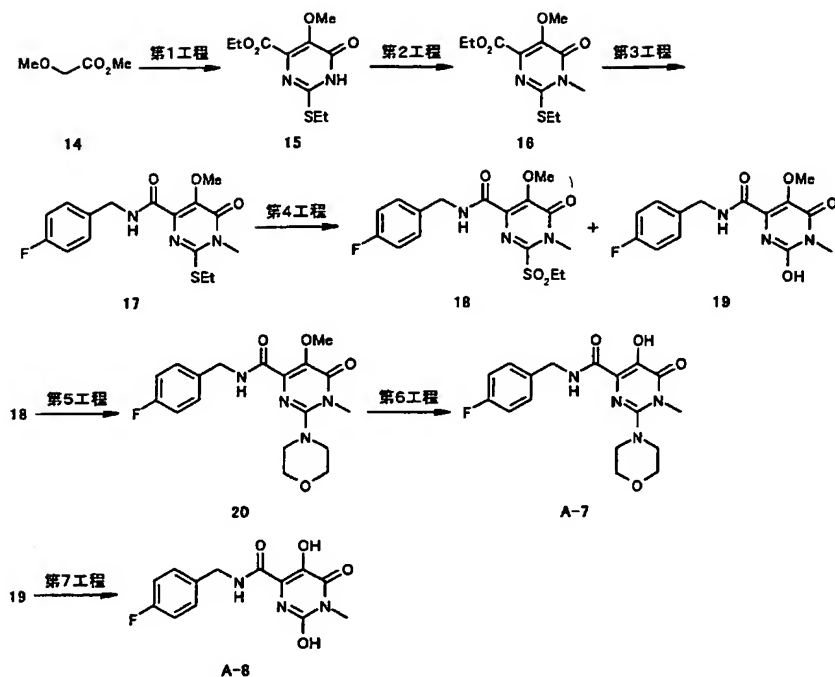
40

融点: 150-151 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.56 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.22 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.04 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.30 (2H, m), 7.85 (1H, brt), 11.95 (1H, s).

化合物 A-7, A-8

【化 5 5】



10

20

## 第 1 工程

実施例 3 第 1 工程に記載の合成法に準じ、メトキシ酢酸メチル (14) から化合物 15 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.97 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 11.07 (1H, brs). 第 2 工程

実施例 3 第 2 工程に記載の合成法に準じ、化合物 15 から化合物 16 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.22 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.51 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz). 第 3 工程

実施例 3 第 3 工程に記載の合成法に準じ、化合物 16 から化合物 17 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.51 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.58 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.03 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.65 (1H, brt).

## 第 4 工程

実施例 3 第 3 工程に記載の合成法に準じ、化合物 17 から化合物 18 (収率 28%) と化合物 19 (収率 49%) を得た。

## 化合物 18

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.71 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.59 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.05 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.54 (1H, brt).

## 化合物 19

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.35 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (2H, m), 7.29 (2H, m), 8.32 (1H, brs), 8.41 (1H, brs). 第 5 工程

30

40

50

化合物 18 (250 mg, 0.652 mmol) に、室温でモルホリン (0.500 ml) を加え、90℃で15分間攪拌した。反応混合物に氷冷下、水 (5 ml) を加えた後、2 mol/L 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (50:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物 20 (131 mg) を無色油状物として収率 53% で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (4H, m), 3.52 (3H, s), 3.83 (4H, m), 3.96 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.03 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.75 (1H, brt). 第6工程

化合物 20 (131 mg, 0.348 mmol) およびヨウ化ナトリウム (417 mg, 2.78 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に、室温でクロトリメチルシラン (0.355 ml, 2.80 mmol) を加え、40分間攪拌した後、16時間加熱還流した。反応液に氷冷下、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さを酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、化合物 A-7 (67.1 mg) を無色結晶として収率 53% で得た。

融点: 158-159℃ (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.05 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.83 (4H, m), 4.59 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.75 (1H, brt), 11.76 (1H, s). 第7工程

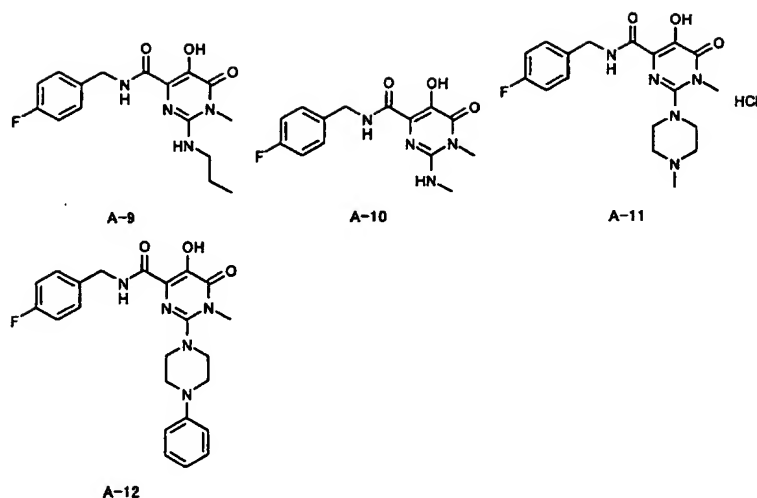
化合物 19 (2.27 g, 7.39 mmol) の酢酸 (20 ml) 溶液に、室温で47%臭化水素酸水溶液 (20 ml) を加え、7時間加熱還流した。反応液に氷冷下、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え中和することによって析出した結晶をろ取し、水洗した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物 A-8 (1.64 g) を無色結晶として収率 76% で得た。

融点: 287-289℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.23 (3H, s), 4.53 (2H, d, J=5.7 Hz), 7.21 (2H, m), 7.42 (2H, m), 8.93 (1H, brt), 9.92 (1H, brs). 実施例 5 の合成法に準じ、化合物 A-9~12 を合成した。

【化 56】





10

## 化合物 A-9

融点: 154-156 °C (酢酸エチル)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.65 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.28 (1H, brt), 4.58 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.05 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.84 (1H, brt), 11.21 (1H, s).

20

## 化合物 A-10

融点: 237-239 °C (アセトニトリル)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.85 (3H, s), 3.27 (3H, s), 4.45 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.79 (1H, brs), 7.15 (2H, m), 7.35 (2H, m), 9.14 (1H, brt). 化合物 A-11

## 融点: 238-241 °C (メタノール)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.86 (3H, s), 3.10-3.74 (8H, m), 3.40 (3H, s), 4.48 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.17 (2H, m), 7.37 (2H, m), 9.27 (1H, brt), 12.00 (1H, s).

30

## 化合物 A-12

融点: 249-250 °C (アセトニトリル)

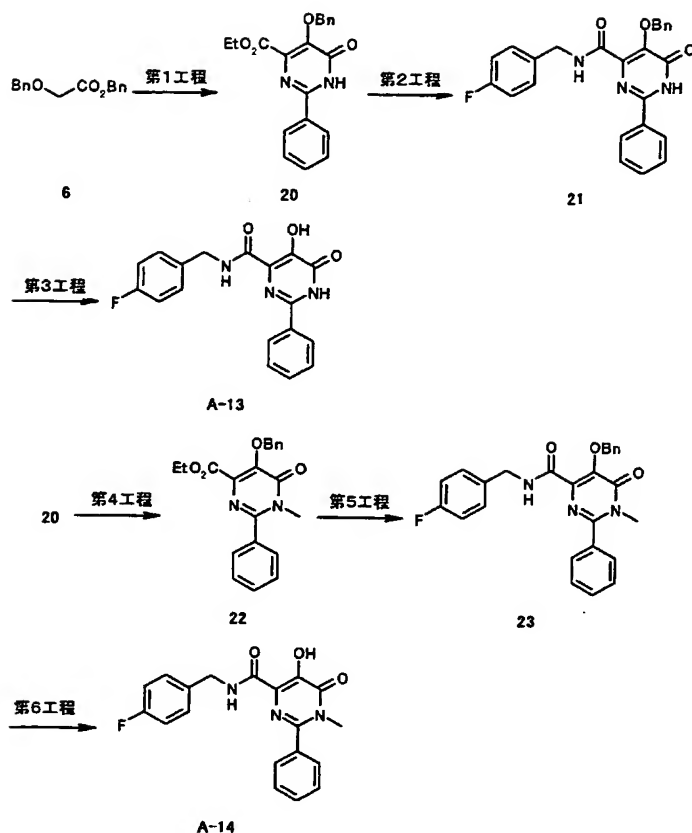
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.20-3.34 (8H, m), 3.45 (3H, s), 4.48 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.81 (1H, m), 6.99 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.38 (2H, m), 9.22 (1H, brt), 11.93 (1H, s).

40

## 実施例 6

化合物 A-13, A-14

【化 57】



10

20

## 第 1 工程

実施例 3 第 1 工程に記載の合成法に準じ、文献 (Bull. Soc. Chim. France, 51, 691 (1932)) 既知の化合物 6 から化合物 20 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.37 (2H, s), 7.30–7.56 (8H, m), 8.19 (2H, m), 12.78 (1H, brs).

30

## 第 2 工程

実施例 1 第 1 工程に記載の合成法に準じ、化合物 20 から化合物 21 を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.43 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.17 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.28–7.62 (10H, m), 8.12 (2H, m), 9.04 (1H, brt), 13.15 (1H, brs).

## 第 3 工程

実施例 1 第 2 工程に記載の合成法に準じ、化合物 21 から化合物 A-13 を得た。

40

融点: 236–237 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.17 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.52 (3H, m), 8.24 (2H, m), 9.62 (1H, brt), 12.88 (1H, brs).

## 第 4 工程

実施例 3 第 2 工程に記載の合成法に準じ、化合物 20 から化合物 22 を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.49 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.34 (2H, s), 7.28–7.55 (10H, m), 8.19 (2H, m), 12.78 (1H, brs).

50

## 第5工程

実施例1第1工程に記載の合成法に準じ、化合物22から化合物23を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.48 (3H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.38 (2H, s), 6.97 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.46-7.56 (7H, m), 7.78 (1H, brt).

## 第6工程

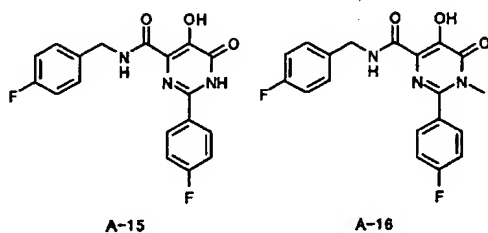
実施例1第2工程に記載の合成法に準じ、化合物23から化合物A-14を得た。

融点: 141-142 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.46 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.02 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.40-7.55 (5H, m), 7.92 (1H, brt), 12.15 (1H, s).

実施例6の合成法に準じ、化合物A-15~16を合成した。

【化58】



20

化合物A-15

融点: 249-250 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.17 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.40 (2H, m), 8.33 (2H, m), 9.65 (1H, brt), 12.58 (1H, brs), 12.96 (1H, brs).

30

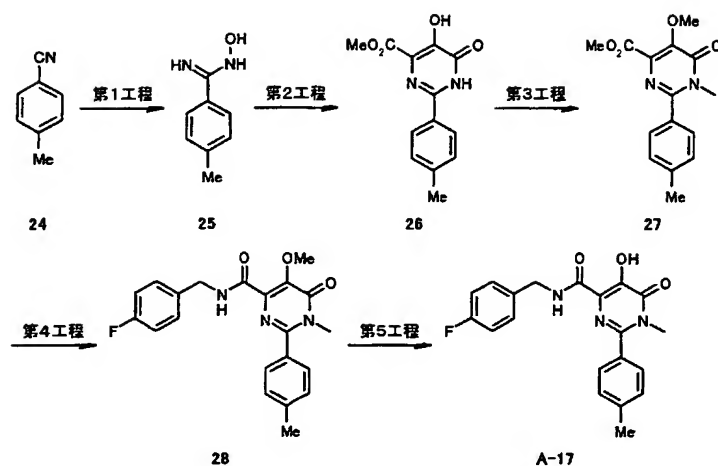
化合物A-16

融点: 151-152 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.46 (3H, s), 4.56 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.03 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.88 (1H, brt), 12.17 (1H, s).

実施例7

【化59】



10

## 化合物 A-17

## 第1工程

p-トルニトリル (24) (11.7 g, 99.9 mmol) および塩酸ヒドロキシルアンモニウム (27.0 g, 389 mmol) のエタノール (50 ml) - 水 (50 ml) の混合溶液に、室温で炭酸カリウム (26.8 g, 194 mmol) を加え、15分間攪拌した後、2.5時間加熱還流した。エタノールを減圧下留去した後、水を加えることによって析出した結晶をろ取り、水洗した後、減圧下加熱乾燥することによって、化合物25 (13.8 g) を無色結晶として収率92%で得た。

20

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.29 (3H, s), 5.71 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.50 (1H, s).

## 第2工程

化合物25 (4.50 g, 30.0 mmol) のクロロホルム (17 ml) 溶液に、室温でアセチレンジカルボン酸ジメチル (3.75 ml, 30.5 mmol) を加え、40分間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して得られた褐色油状物のキシレン (30 ml) 溶液を1.5時間加熱還流した後、反応液を0℃に冷却することによって析出した結晶をろ取り、減圧下加熱乾燥することによって、化合物26 (1.90 g) を無色結晶として収率24%で得た。

30

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.36 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.55 (1H, brs), 12.81 (1H, brs).

## 第3工程

化合物26 (1.90 g, 7.30 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、室温で炭酸カリウム (3.05 g, 22.1 mmol) およびヨウ化メチル (1.40 ml, 22.5 mmol) を加え、23時間攪拌した後、氷冷下、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物27 (690 mg) を無色油状物として収率33%で得た。

40

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.29 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4 Hz).

50

## 第4工程

化合物27から実施例1第1工程に記載の合成法に準じ、化合物28を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.36 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.13 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.51 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.89 (1H, t, J=6.0 Hz).

## 第5工程

化合物28から実施例5第6工程に記載の合成法に準じ、化合物A-17を得た。

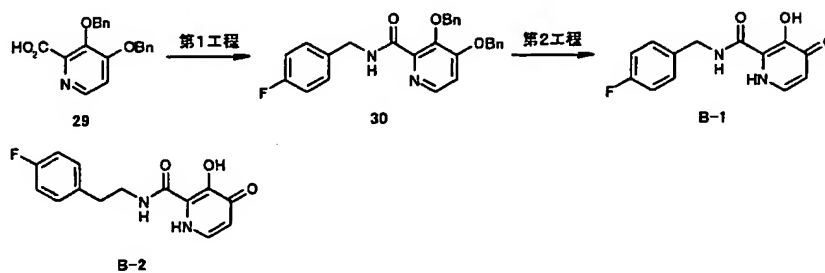
融点: 181-182 °C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.38 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.14 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.53 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.34 (1H, t, J=6.3 Hz), 12.42 (1H, s)

## 実施例8

化合物B-1

【化60】



20

## 第1工程

文献 (Tetrahedron, 57, 3479 (2001)) 既知の化合物29 (3.00 g, 8.95 mmol)、4-フルオロベンジルアミン (1.20 ml, 10.5 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.23 mg, 0.910 mmol) のジメチルホルムアミド (30 ml) 懸濁液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.06 g, 10.7 mmol) を加え、2.5時間攪拌した。反応液に、室温で水 (60 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (40:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物30 (2.58 g) を無色結晶として収率65%で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.59 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.14 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.96-7.04 (3H, m), 7.26-7.33 (5H, m), 7.36-7.46 (7H, m), 7.95 (1H, brt), 8.22 (1H, d, J=5.1 Hz)

## 第2工程

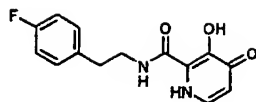
化合物30から実施例3第6工程に記載の合成法に準じ、化合物B-1を得た。

融点: 258-260 °C (メタノール)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.51 (2H, d, J=5.7 Hz), 6.75 (1H, brs), 7.16 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.70 (1H, brs), 9.82 (1H, brs). 実施例8の合成法に準じ、化合物B-2を合成した。

50

## 【化 6 1】



B-2

## 化合物 B-2

融点： 208-210 °C (メタノール)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.85 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.55 (2H, dd, J=6.9, 6.9 Hz), 6.71 (1H, brs), 7.11 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.68 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

10

## 試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

## (1) DNA 溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成: 100 mM KCl, 1 mM EDTA, 10 mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) およびターゲットDNA溶液 (5 pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

20

## (基質DNA配列)

5' - Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA A  
AT CTC TAG CAG T-3'  
3' - GAA AAT CAG TCA CAC CTT T  
TA GAG ATC GTC A-5'

## (ターゲットDNA配列)

5' - TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'  
3' - Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC<sub>50</sub> 値) の測定

30

Streptavidin (Vector Laboratories 社製) を 0.1 M 炭酸バッファー液 (組成: 90 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>) に溶かし、濃度を 40 µg/ml にした。この溶液、各 50 ml をイムノプレート (NUNC 社製) のウエルに加え、4 °C で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー (組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) で 2 回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 ml を加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで 2 回洗浄後、基質DNA溶液 (2 pmol/ml) 50 ml を加え、振盪下、室温で 30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで 2 回、次いで蒸留水で 1 回洗浄した。

40

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー (組成: 150 mM MOPS (pH 7.2), 75 mM MnCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 µg/ml bovine serum albumin-fraction V) 12 ml、蒸留水 39 ml から調製した反応溶液 51 ml を加えた。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 ml を加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液 (組成: 20 mM MOPS (pH 7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9 ml を加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

50

プレート を 30 ℃ で 60 分 インキュベート 後、反応液 を捨て、250 ml のバッファ  
ー で 3 回 洗 浄 した。

次に各ウェルにバッファ（組成：150 mM MOPS (pH 7.2), 75  
mM MnCl<sub>2</sub>, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% g  
lycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin  
-fraction V) 12 ml、蒸留水 41 ml から調製した反応溶液 53 ml  
を加える。さらに各ウェルに被検化合物の DMSO 溶液 6 ml を加え、ポジティブコ  
ントロール (PC) としてのウェルには、DMSO 6 ml を加え、プレートミキサー  
を用いてよく混合する。プレートを 30 ℃ で 30 分 インキュベート 後、ターゲット DN  
A (5 pmol/ml) 1 ml を加え、プレートミキサーを用いてよく混合した。 10

各プレートを 30 ℃ で 10 分間 インキュベート 後、反応液 を捨て、リン酸バッファで  
2 回 洗 浄 した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体 (ヒツジ F  
ab フラグメント：ベーリンガー社製) を抗体希釈液で 2000 倍に希釈して 100 ml  
1 加え、30 ℃ で 1 時間 結合 させた後、0.05 % Tween 20 を含むリン酸  
バッファで 2 回、リン酸バッファで 1 回、順次 洗 浄 した。次に、アルカリフォスファ  
ターゼ呈色バッファ（組成：10 mM パラニトロフェニルホスフェート (Vecto  
r Laboratories 社製), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM Na  
Cl, 100 mM Tris-塩酸 (pH 9.5)) を 150 ml 加えて 30  
℃ で 2 時間 反応 させ、1 N NaOH 溶液 50 ml を加え反応を止めた後、各ウェルの  
吸光度 (OD 405 nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。 20

阻害率 (%) = 100 [1 - [(C abs. - NC abs.) / (PC abs.  
- NC abs.)]]

C abs. ; 化合物のウェルの吸光度

NC abs. : NC の吸光度

PC abs. : PC の吸光度

次に IC<sub>50</sub> 値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率 50 % をはさむ 2 点の濃度において、x μg/ml の濃度で阻害率 X  
%, y μg/ml の濃度で阻害率 Y % をそれぞれ示す時、IC<sub>50</sub> (μg/ml) =  
x - [(X - 50) (x - y) / (X - Y)] となる。

阻害率 50 % に相当する化合物濃度 (IC<sub>50</sub>) を以下の表に示す。表中の化合物 No. 30  
は実施例の化合物 No. を示す。

【表 1】

化合物 No.	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
A-1	0.074
A-3	0.59
A-4	0.025
A-5	0.024
A-6	0.11
A-7	0.03
A-9	0.013

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラー  
ゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である  
。

#### 製剤例

以下に示す製剤例 1 ~ 8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを 50

意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量	
	(mg/カプセル)	
活性成分	250	
デンプン (乾燥)	200	10
ステアリン酸マグネシウム	10	
合計	460mg	

(製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量	
	(mg/錠剤)	
活性成分	250	
セルロース (微結晶)	400	20
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10	
ステアリン酸	5	
合計	665mg	

成分を混合し、圧縮して各重量 665mg の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量	
活性成分	0.25	30
エタノール	25.75	
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00	
合計	100.00	

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 60mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60mg	
デンプン	45mg	
微結晶性セルロース	35mg	
ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4mg	
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg	
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	
滑石	1mg	
合計	150mg	50



活性成分、デンプン、およびセルロースはN o. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をN o. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してN o. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめN o. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg	10
デンプン	59mg	
微結晶性セルロース	59mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
合計	200mg	

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、N o. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg	
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg	20
合計	2225mg	

活性成分をN o. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

(製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg	
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg	
シロップ	1.25ml	
安息香酸溶液	0.10ml	30
香料	q. v.	
色素	q. v.	
精製水を加え合計	5ml	

活性成分をN o. 45メッシュU. S. のふるいにかき、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg	
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml	40

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【0008】

【発明の効果】

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗HIV薬等として、エイズ等の治療に有効である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 33/08	A 6 1 P 33/08	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/81	C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 239/557	C 0 7 D 239/60	
C 0 7 D 239/60	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 239/54	A

(72)発明者 三神山 秀勲

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

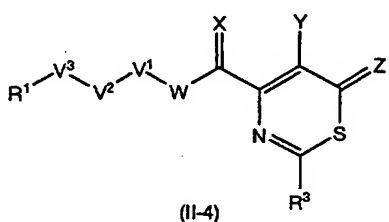
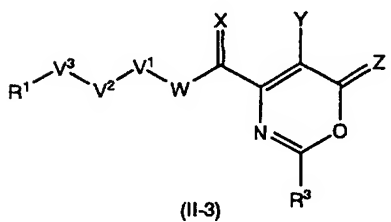
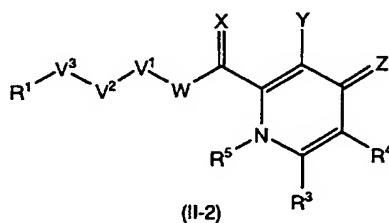
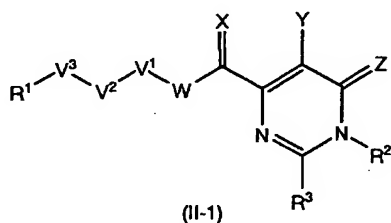
Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA34 BA58 BB02 BB07 CA02 CA42 DA42

4C063 AA01 BB02 CC64 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC87 GA07 MA01 NA14 ZA02

ZA15 ZA55 ZB33 ZB38 ZC20 ZC55

【要約の続き】



(R<sup>1</sup>は置換されていてもよいアリール等; R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロサイクル等; V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup>、およびV<sup>3</sup>はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン等; Wは酸素原子、-N(R<sup>7</sup>)-等; R<sup>7</sup>は水素原子またはアルキル; XおよびZは酸素原子等; Yはヒドロキシ等)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

【選択図】 なし

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**